
DIALOG(R)File 351: Derwent WPI
(c) 2007 The Thomson Corporation. All rights reserved.

0010385331

WPI Acc no: 2000-195437/

XRAM Acc no: C2000-060663

Aerosol formulation for drug administration, containing small amount of cromoglycate or nedocromil salt as drug carrier, to improve dispersion, stability and accuracy of dosing

Patent Assignee: JAGO RESEARCH AG (JAGO-N)

Inventor: HERZOG K; KELLER M; KRAUS H; KURT H; MALER R; MANFRED K; MUELLER-WALZ R; MULLER-WALZ R; RUDI M

Patent Family: 15 patents, 34 countries

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
WO 2000007567	A1	20000217	WO 1999CH360	A	19990802	200017	B
AU 199948939	A	20000228	AU 199948939	A	19990802	200030	E
NO 200100531	A	20010131	WO 1999CH360	A	19990802	200129	E
			NO 2001531	A	20010131		
EP 1102579	A1	20010530	EP 1999932599	A	19990802	200131	E
			WO 1999CH360	A	19990802		
ZA 200100569	A	20010926	ZA 2001569	A	20010119	200161	E
CN 1315852	A	20011003	CN 1999810436	A	19990802	200205	E
AU 749697	B	20020704	AU 199948939	A	19990802	200255	E
JP 2002522374	W	20020723	WO 1999CH360	A	19990802	200263	E
			JP 2000563253	A	19990802		
NZ 509489	A	20021025	NZ 509489	A	19990802	200274	E
			WO 1999CH360	A	19990802		
US 6475467	B1	20021105	WO 1999CH360	A	19990802	200276	E
			US 2001744798	A	20010420		
EP 1102579	B1	20030319	EP 1999932599	A	19990802	200325	E
			WO 1999CH360	A	19990802		
DE 59904648	G	20030424	DE 59904648	A	19990802	200328	E
			EP 1999932599	A	19990802		
			WO 1999CH360	A	19990802		
ES 2193726	T3	20031101	EP 1999932599	A	19990802	200382	E
IN 200100067	P2	20050624	WO 1999CH360	A	19990802	200572	E
			IN 2001KN67	A	20010116		
CN 1150890	C	20040526	CN 1999810436	A	19990802	200617	E

Priority Applications (no., kind, date): CH 19981633 A 19980804

Patent Details

Patent Number	Kind	Lan	Pgs	Draw	Filing Notes
WO 2000007567	A1	DE	36	0	
National Designated States,Original	AU CA CN IN JP NO NZ US ZA				
Regional Designated States,Original	AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE				
AU 199948939	A	EN			Based on OPI patent WO 2000007567
NO 200100531	A	NO			PCT Application WO 1999CH360
EP 1102579	A1	DE			PCT Application WO 1999CH360
					Based on OPI patent WO 2000007567
Regional Designated States,Original	AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI				
ZA 200100569	A	EN	39		
AU 749697	B	EN			Previously issued patent AU 9948939
					Based on OPI patent WO 2000007567
JP 2002522374	W	JA	28		PCT Application WO 1999CH360
					Based on OPI patent WO 2000007567
NZ 509489	A	EN			PCT Application WO 1999CH360
					Based on OPI patent WO 2000007567
US 6475467	B1	EN			PCT Application WO 1999CH360
					Based on OPI patent WO 2000007567
EP 1102579	B1	DE			PCT Application WO 1999CH360
					Based on OPI patent WO 2000007567
Regional Designated States,Original	AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE				
DE 59904648	G	DE			Application EP 1999932599
					PCT Application WO 1999CH360
					Based on OPI patent EP 1102579
					Based on OPI patent WO 2000007567
ES 2193726	T3	ES			Application EP 1999932599
					Based on OPI patent EP 1102579
IN 200100067	P2	EN			PCT Application WO 1999CH360

Alerting Abstract WO A1

NOVELTY - A medicinal aerosol formulation contains (A) a pharmacologically inactive amount of a solid salt of cromoglycic acid and/or nedocromil, (B) an effective amount of a finely divided drug having an average particle diameter of less than 6 μm and (C) a liquid propellant in which drug (B) is suspended.

ACTIVITY - Antiallergic; antiinflammatory.

MECHANISM OF ACTION - beta-Mimetic; anticholinergic.

USE - The formulation is useful for the administration of drugs (B) by inhalation. (B) is specifically a beta-mimetic, anticholinergic, antiallergic or antiinflammatory agent, especially formoterol, salmeterol, fenoterol, clenbuterol, levabuterol, ipratropium, oxitropium, glycopyrronium, tiotropium, budesonide, ciclesonide, mometasone, fluticasone, beclomethasone, flunisolide, loteprednol, triamcinolone, amiloride or rofleponide (or their salts or derivatives) (all claimed).

ADVANTAGE - Use of low, pharmacologically inactive amounts of (A) as a carrier for (B) improves the dispersion characteristics, increases the chemical and physical stability of moisture-sensitive (B), allows accurate dosing (even at low dosages, e.g. below 10 μg) and eliminates the need for inclusion of surfactants.

Original Publication Data by Authority

Original Abstracts:

The invention relates to the use of pharmaceutically acceptable solid salts containing cromoglycic acid and/or nedocromil as a vehicle, at concentrations which are not therapeutically and prophylactically active, in suspension aerosol formulations of pharmaceutical active ingredients. Use of said salts improves dispersion characteristics, increases physical and chemical stability of active ingredients which are sensitive to moisture, allows for accurate dosing, especially of active ingredients even at low dosage, and generally suppresses the need for surface active agents.

The use of solid, pharmaceutically acceptable salts of cromoglycic acid and/or nedocromil as carriers in a therapeutically and prophylactically ineffectual amount in suspension aerosol formulations of pharmaceutical active compounds improves the dispersion properties, increases the chemical and physical stability of moisture-sensitive active compounds, makes possible a more accurate dosage, in particular even of low-dose active compounds, and as a rule permits the abandonment of surface-active agents.

PCT
WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/12, 47/22		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/07567 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Februar 2000 (17.02.00)	
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH99/00360 (22) Internationales Anmeldedatum: 2. August 1999 (02.08.99)		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, IN, JP, NO, NZ, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).		
(30) Prioritätsdaten: 1633/98 4. August 1998 (04.08.98) CH		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>		
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): JAGO RESEARCH AG [CH/CH] ; Seestrasse 91, CH-6052 Hergiswil (CH).				
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): KELLER, Manfred [DE/DE]; Hegegasse 7, D-79189 Bad Krozingen (DE). HERZOG, Kurt [CH/CH]; Burgfelderstrasse 204, CH-4055 Basel (CH). MÜLLER-WALZ, Rudi [DE/DE]; Hans-Vetter-Strasse 108, D-79650 Schopfheim (DE). KRAUS, Holger [DE/CH]; Hauptstrasse 12c, CH-4462 Rickenbach (CH).				
(74) Anwalt: ZIMMERMANN, Hans ; A. Braun Braun Héritier Eschmann AG, Holbeinstrasse 36-38, CH-4051 Basel (CH).				
(54) Title: MEDICINAL AEROSOL FORMULATIONS (54) Bezeichnung: MEDIZINISCHE AEROSOLFORMULIERUNGEN (57) Abstract <p>The invention relates to the use of pharmaceutically acceptable solid salts containing cromoglicic acid and/or nedocromil as a vehicle, at concentrations which are not therapeutically and prophylactically active, in suspension aerosol formulations of pharmaceutical active ingredients. Use of said salts improves dispersion characteristics, increases physical and chemical stability of active ingredients which are sensitive to moisture, allows for accurate dosing, especially of active ingredients even at low dosage, and generally suppresses the need for surface active agents.</p>				
(57) Zusammenfassung <p>Die Verwendung von festen, pharmazeutisch annehmbaren Salzen von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil als Träger in therapeutisch und prophylaktisch unwirksamer Menge in Suspensionsaerosolformulierungen pharmazeutischer Wirkstoffe verbessert die Dispergierungseigenschaften, erhöht die chemische und physikalische Stabilität feuchtigkeitsempfindlicher Wirkstoffe, ermöglicht eine genauere Dosierung insbesondere auch niedrig dosierter Wirkstoffe und gestattet in der Regel den Verzicht auf oberflächenaktive Mittel.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäß dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Turkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
DY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NB	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun			PT	Portugal		
CN	China	KR	Republik Korea	RO	Rumänien		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SG	Singapur		
EE	Estland	LR	Liberia				

Medizinische Aerosolformulierungen

Die vorliegende Erfindung betrifft medizinische Suspensionsaerosolformulierungen sowie eine neue Verwendung von Cromoglicinsäure- und Nedocromil-Salzen.

5 Zur Herstellung medizinischer Dosieraerosole eignen sich in der Regel nur Treibgase, die sich bei Raumtemperatur verflüssigen lassen und die bei sukzessivem Absprühen des Inhalts zu keiner oder nur allenfalls zu einer geringfügigen Abnahme des Binnendrucks im Behältnis führen. In
10 der Vergangenheit wurden üblicherweise Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKWs), wie z.B Trichlortrifluormethan (F11), Dichlordifluormethan (F12) und 1,2-Dichlor-1,1,2,2-tetrafluorethan (F114), und gelegentlich auch kurzkettige Alkanen, wie z.B. Propan, Butan und Isobutan, verwendet.

15 Aufgrund der Ozonproblematik, hervorgerufen durch die Abspaltung von radikalischen Chloratomen aus den FCKWs, haben sich im Montrealer Abkommen viele Staaten darauf verständigt, die FCKWs als Treibmittel zukünftig nicht mehr zu verwenden. Gase, wie Kohlendioxid, Stickstoff und dergleichen, lassen sich zwar unter Druck verflüssigen, sind aber als Treibmittel für Dosieraerosole nicht brauchbar, weil der Binnendruck im Behältnis mit zunehmender Entleerung sehr stark abnimmt. Hingegen haben sich fluorierte Alkane, insbesondere Hydrofluoralkane (im Rahmen der vorliegenden
20 Erfindung auch als „HFA“ bezeichnet) wie 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a) und 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227), als geeignete FCKW-Ersatzstoffe für den medizinischen Bereich erwiesen, da sie inert sind und eine sehr geringe Toxizität aufweisen. Aufgrund ihrer physikalischen
25 Eigenschaften eignen sich diese Treibstoffe jedoch nicht für die Verwendung in Dosieraerosolen.

Eigenschaften, wie Druck, Dichte etc. sind sie besonders geeignet, um FCKWs wie F11, F12 und F114 als Treibmittel in Dosieraerosolen zu ersetzen.

Es hat sich jedoch gezeigt, dass die üblichen, in FCKW-haltigen Dosieraerosolen verwendeten Hilfsstoffe, wie Lecithin, Sorbitantrioleat und Ölsäure, in Hydrofluoralkanen, wie HFA 134 und HFA 227, nur unzureichend löslich sind. Es wurde daher vorgeschlagen, entweder in an sich bekannter Weise die Löslichkeit durch Verwendung eines Cosolvens wie Ethanol zu verbessern oder die Wirkstoffteilchen mit dem oberflächenaktiven Mittel zu überziehen oder - statt dessen - auf ein oberflächenaktives Mittel zu verzichten oder spezielle, treibgaslösliche oberflächaktive Mittel zu verwenden. Solche Vorschläge finden sich beispielsweise in US-A-2 868 691, US-A-3 014 844, DE-A-2 736 500, EP-A-0 372 777, WO-A-91/11495, EP-A-0 504 112, EP-B-0 550 031, WO-A-91/04011, EP-A-0 504 112 und WO-A-92/00 061.

Es ist allgemein bekannt, dass im Falle von Suspensionsformulierungen nur Wirkstoffteilchen, die kleiner als 6 µm sind, lungengängig sind. Zur gewünschten Deposition der Wirkstoffe in der Lunge, müssen diese deshalb vor der Verarbeitung mittels spezieller Verfahren, wie z.B. Stift-, Kugel- oder Luftstrahlmühlen zerkleinert bzw. mikronisiert werden. Ein Mahlprozess führt aber in der Regel zu einer Oberflächenvergrösserung, die mit einer Erhöhung der elektrostatischen Ladung des mikronisierten Wirkstoffes einhergeht, wodurch dann meistens das Fliessverhalten und die Wirkstoff-Dispergierung verschlechtert wird. Als Folge der Grenz- und Ladungsaktivitäten kommt es häufig zu einer Agglomeration von Wirkstoffpartikeln oder auch zur Adsorption

von Wirkstoff an Grenzflächen, die z.B. in der Anlagerung an Geräte oder Behälteroberflächen augenfällig wird.

In Aerosolzubereitungen, bei denen der Wirkstoff in verflüssigtem Treibgas suspendiert vorliegt, kann es zu einer Deposition bzw. Ringbildung im Behälter an der Stelle kommen, wo die Flüssigphase in die Gasphase übergeht. Ohne Benetzung der mikronisierten Wirkstoffpartikel oder Abführen von Ladungen sowie Modifikation ihrer Oberflächeneigenschaften lassen sich Suspensionen nur unzureichend stabilisieren bzw. in dispergiertem Zustand halten. Die mangelhafte Benetzung bzw. Dispergierung der Wirkstoffpartikel hat auch zur Folge, dass diese in vielen Fällen eine hohe Adsorptionstendenz aufweisen und an Oberflächen, wie z.B. der Behälterinnenwand oder dem Ventil kleben, was dann zu einer Unterdosierung sowie einer schlechten Dosiergenauigkeit von Sprühstoss zu Sprühstoss führt. Bei Suspensionen ist es deshalb in der Regel erforderlich, einen oberflächenaktiven Hilfsstoff oder ein Gleitmittel zuzusetzen, um die Adsorption an Grenzflächen zu erniedrigen und eine akzeptable Dosiergenauigkeit zu erreichen. Besonders problematisch ist eine im Laufe der Lagerung eintretende Veränderung bzw. Erniedrigung des Anteils der inhalierbaren, lungengängigen Teilchen, der sogenannten Fine Particle Dose (FPD), was zu einer Abnahme der Wirksamkeit der Aerosolformulierung führt.

Zur Überwindung dieser Probleme werden in der Regel zugelassene oberflächenaktive Substanzen zugesetzt, wie sie bereits früher bei den FCKW-haltigen Formulierungen Anwendung fanden. Alternativ dazu kann in gewissen Fällen eine Modifikation der Oberflächeneigenschaften durch verschiedene Massnahmen (z.B. Coating) helfen, diese unerwünschten

Effekte zu minimieren. Weil sich aber oberflächenaktive Mittel wie Ölsäure, Sorbitantrioleat und Lecithin nur unzureichend in Hydrofluoralkanen wie HFA 134a und/oder HFA 227 lösen, wird bzw. muss ein polares Cosolvens wie z.B. Ethanol zugesetzt werden, damit man die pharmazeutisch-technologischen Probleme besser beherrschen kann.

Wird allerdings Ethanol in höherer Konzentration zugesetzt, erniedrigt sich die Dichte der Treibgasmischung, was vor allem bei Suspensionen zu einer unerwünschten Entmischung führen kann. Man kann zudem unerwünschterweise einen „nassen Spray“ erhalten, weil das Treibgas viel schneller verdampft als Ethanol. Daneben kann es aber durch die Erhöhung der Löslichkeit während der Lagerung auch zu Lösungseffekten kommen, was dann zu einem Kristallwachstum und wiederum zu einer Erniedrigung der Menge an inhalierbaren, lungengängigen Teilchen, der sogenannten Fine Particle Dose (FPD), führt.

Nachteilig ist des weiteren, dass bei Ethanolkonzentrationen von z.B. 10% oder mehr, der Anteil inhalierbarer Partikel (< 6 µm) abnimmt, weil der Spray aufgrund der andersgearteten Verdampfungseigenschaften von Ethanol zum Treibgas, Teilchen mit grösserem aerodynamischem Durchmesser ergeben kann. Als Folge davon kommt es zu einer Erniedrigung der für die Wirksamkeit entscheidenden Fine Particle Dose (FPD). Dies mag erklären, weshalb die meisten handelsüblichen Dosieraerosole als Suspensionen formuliert wurden.

Bei ethanolhaltigen Aerosolen kann es zudem auch im Falle von Suspensionsformulierungen gelegentlich zu Problemen der Wirkstoffstabilität kommen. Ferner kann die Wirk-

stoffstabilität, die Wirkstoff-Dispergierung und die Fine Particle Dose auch durch Feuchtigkeit beeinträchtigt werden.

Zur Messung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung bzw. der FPD oder Fine Particle Fraction (FPF) eignen sich Impaktoren, wie z.B. der 5-Stufen Multistage Liquid Impinger (MSLI) oder 8-Stufen Andersen Kaskaden Impaktor (ACI), die in Chapter <601> der United States Pharmacopoeia (USP) oder in der Inhalation Monographie der Europäischen Pharmacopoeia (Ph. Eur.) beschrieben sind. Anhand der aerodynamischen Partikelverteilung kann man mittels eines sogenannten „Log-probability plots“ (logarithmische Darstellung der Wahrscheinlichkeitsverteilung) den mittleren aerodynamischen Teilchendurchmesser (Median Mass Aerodynamic Diameter MMAD) von Aerosol-Zubereitungen berechnen. Mit diesen Informationen zur Partikelverteilung erhält man Informationen, ob der Wirkstoff eher im oberen oder unteren Lungenbereich deponiert wird.

Wie sich aus dem Vorangehenden ergibt, stellt die Einhaltung einer hohen Dosiergenauigkeit, d.h. die gleichbleibende Wirkstofffreigabe von Sprühstoss zu Sprühstoss, ein grundsätzliches Problem der Suspensions-Dosieraerosole dar, das durch den Ersatz der FCKWs noch zusätzlich erschwert wird. Die Dosiergenauigkeit hängt neben dem Ventil und Actuator im wesentlichen von den Suspensionseigenschaften ab, d.h. davon, wie gut und homogen der Wirkstoff im Treibmittel dispergiert ist und wie lange die Suspension ohne Änderung ihrer physikalischen Eigenschaften in diesem labilen Gleichgewichtszustand verbleibt. Als besonders schwierig erweist sich die Einhaltung einer hohen Dosiergenauigkeit im Falle potenter, niedrig dosierter Wirkstoffe.

Beispielsweise benötigt man für den langwirkenden Beta-agonisten Formoterol-fumarat, der bereits in sehr geringen Dosen (6 µg/Hub) therapeutisch wirksam ist, eine Formulierung, die eine hinreichend stabile Suspension ergibt, die

5 nicht an Grenzflächen klebt und sich im Laufe der Lagerung bei unterschiedlichen Temperatur- und Feuchtebedingungen nicht verändert. Ein Überblick der am Markt befindlichen Produkte zeigt, dass es bis heute kein Dosieraerosol gibt,

10 das Wirkstoffe in Mengen von weniger als 10 µg pro Hub (d.h. pro Ströhstoss) mit einer Streuung besser als ± 25% dosieren kann.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die erwähnten Probleme von Suspensions-Dosieraerosolen möglichst weitgehend zu vermeiden und insbesondere eine medizinische Suspensionsaerosolformulierung bereitzustellen,

15 die verbesserte Suspensions- und Haltbarkeitseigenschaften aufweist, den nachteiligen Effekt von Wasser auf die Stabilität und Dispergierung von Wirkstoffen weitestgehend unterbindet und eine hohe Dosiergenauigkeit - auch bei niedrig dosierten Wirkstoffen - gestattet.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch eine medizinische Aersolformulierung, umfassend ein festes, pharmazeutisch annehmbares Salz von Cromoglicinsäure und/ oder Nedocromil in therapeutisch und prophylaktisch un-

25 wirksamer Menge, eine wirksame Menge eines davon verschiedenen, fein verteilten pharmazeutischen Wirkstoffes mit einem mittleren Teilchendurchmesser von weniger als 6 µm und ein nicht toxisches flüssiges Treibmittel, in dem der Wirkstoff in suspendierter Form vorliegt.

Es wurde nämlich überraschenderweise gefunden, dass die Zugabe von Cromoglicinsäure- und/oder Nedocromilsalzen in subtherapeutischen Konzentrationen von beispielsweise 5 - 100 µg/Hub sehr hilfreich ist, um pharmazeutische Wirkstoffe in Hydrofluoralkanen und anderen Treibmitteln zu suspendieren. Diese Substanzen, sogenannte Mastzellinhibitoren, werden bislang in Form ihrer Natriumsalze in topischen Präparaten (Augentropfen, Nasensprays) als auch in Inhalationsprodukten als Antiallergika eingesetzt. Beispielsweise offenbart FR-A-2 339 604 Dinatriumcromoglykat mit einem Wassergehalt von weniger als 5 Gew.-% sowie Aerosolformulierungen mit einem Wassergehalt von weniger als 1 Gew.-%, die 1-20 Gew.-% an fein verteiltem Dinatriumcromoglykat und als Treibmittel vorzugsweise FCKWs wie F11, F12 und F114 enthalten. In WO-A-91/11495 sind Treibgasmischungen, die ein teilfluoriertes niederes Alkan wie HFA 227, HFA 125, HFA 134a oder HFA 152a enthalten, sowie Pulver aerosole auf der Basis solcher Treibgasmischungen beschrieben, wobei als Beispiele geeigneter Arneistoffe u.a. Antiallergika wie Dinatriumcromoglykat und Nedocromil und ferner auch Wirkstoffkombinationen von Dinatriumcromoglykat mit Betamimetika bzw. PAF-Antagonisten genannt werden. Aus WO-A-92/00061 sind Aerosolformulierungen bekannt, umfassend ein Fluorkohlenwasserstoff-Treibmittel, ein polyethoxyiertes oberflächenaktives Mittel und ein Medikament, wobei als Medikament vorzugsweise das Salz einer Dicarbonsäure, beispielsweise ein Salz von Nedocromil oder Cromoglicinsäure, verwendet werden kann. In den vorbekannten Formulierungen werden die Cromoglicinsäure- oder Nedocromilsalze aber jeweils in inhalierbarer Form und in therapeutisch und/oder prophylaktisch wirksamer Konzentration eingesetzt.

In kommerziellen Anwendungen wird Dinatriumcromoglykat in Dosieraerosolen in Konzentrationen von 1 mg und 5 mg/Hub eingesetzt und in Inhalationslösungen und -pulvern in Konzentrationen von 20 mg pro Applikation. Solche Produkte sind unter dem Handelsnamen Intal® (Fisons) erhältlich und werden auch als Generika von verschiedenen Firmen angeboten. Nedocromil-Natrium wird als Tilade® Dosieraerosol (Fisons) in einer Konzentration von 2 mg/Hub therapeutisch eingesetzt. Daneben gibt es auch Kombinationsprodukte aus dem Antiallergikum Dinatriumcromoglykat und einem Betaagonisten, die pro Sprühstoss 1 mg Dinatriumcromoglykat und z.B. 0,5 mg Reproterol-Hydrochlorid (Aarane® von Fisons, Allergospasmin® von Asta Medica) oder 0,05 mg Fenoterol-Hydrobromid (Ditec® von Thomae) enthalten.

Üerraschenderweise wurde ferner festgestellt, dass anstelle bekannter inhalations zugelassener Trägerstoffe, wie z.B. Lactose oder Glucose, die hochdosierten Wirkstoffe Cromoglicinsäure und Nedocromil als Trägerstoffe verwendet werden können, wenn diese in Form ihrer Salze in subtherapeutischen Dosen eingesetzt werden. Pharmazeutisch annehmbare Salze beider Substanzen eignen sich dazu, andere Wirkstoffe zu schützen und Dosieraerosole mit vorteilhaften Produkteigenschaften zu erhalten. Wird ein pharmazeutischer Wirkstoff wie z.B. Formoterol-fumarat mit einem pharmazeutisch annehmbaren Salz von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil als Träger gemischt, erhält man ein Pulvergemisch, das sich in den üblichen Treibmitteln meist auch ohne ein oberflächenaktives Mittel gut suspendieren lässt. Die erfindungsgemässen anionischen Trägermaterialien, die z.B. in Form ihrer Natriumsalze vorliegen können, bilden aufgrund ihrer chemischen Ladungen mit Wirkstoffen, wie z.B. Formoterol-fumarat, Levalbuterolsulfat und dergleichen Assozia-

te, die auch in sehr niedrigen Dosierungen genau dosiert werden können.

Überraschenderweise wurde des weiteren gefunden, dass Salze von Cromoglicinsäure und Nedocromil, wie Dinatrium-
5 cromoglykat und Nedocromil-Natrium, die chemische bzw. physikalische Stabilität von feuchtigkeitsempfindlichen Wirkstoffen, wie z.B. Levalbuterol-sulfat, Formoterol-fumarat und dergleichen, verbessern, was möglicherweise auf ihre Hygroskopizität zurückzuführen sein könnte, indem sie gewissermassen den negativen Einfluss des Wassers auf feuchtigkeitsempfindliche Wirkstoffen fernhalten.
10

Die Adhäsionstendenz von elektrostatisch aufgeladenen Wirkstoffen wie z.B. mikronisierten Corticosteroiden wird zudem durch Zumischung von Salzen von Cromoglicinsäure und/
15 oder Nedocromil, wie z.B. Dinatriumcromoglykat und/oder Nedocromil-Natrium, reduziert und ihre Dispergierungseigenschaften werden verbessert.

Die erfindungsgemäße Verwendung von pharmazeutisch annehmbaren Salzen von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil
20 als Trägermaterialien in therapeutisch und prophylaktisch unwirksamer Menge gestattet daher die Herstellung verbesselter Suspensionsaerosolformulierungen, wobei auf Hilfsstoffe wie Ölsäure, Sorbitantrioleat, Lecithin, Lactose und Glucose, die sich in Hydrofluoralkanen wie HFA 134a und HFA
25 227 nur unzureichend oder gar nicht lösen, gewünschtenfalls ganz oder weitgehend verzichtet werden kann. Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäss verwendeten Trägermaterialien besteht darin, dass die Natriumsalze bereits als Wirkstoffe in höherer Dosierung zugelassen sind und sich damit aufwen-

dige Sicherheitsprüfungen zum Nachweis der ihrer Unbedenklichkeit erübrigen.

Die erfindungsgemäße Aerosolformulierung eignet sich grundsätzlich für beliebige als Suspensionsaerosole applizierbare pharmazeutische Wirkstoffe in jeweils therapeutisch oder prophylaktisch wirksamer Menge. Beispiele bevorzugter Wirkstoffe sind Betamimetika, Anticholinergika, Antiallergika und entzündungshemmende Wirkstoffe (z.B. Corticosteroide, Leukotrienantagonisten, Cytokinhibitoren, Kaliumkanalöffner etc.). Besonders bevorzugt sind Formulierungen, die als pharmazeutischen Wirkstoff Formoterol, Salmeterol, Fenoterol, Clenbuterol, Levalbuterol, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium, Tiotropium, Budesonid, Ciclesonid, Mometason, Fluticason, Beclomethason, Flunisolid, Loteprednol, Triamcinolon, Amilorid, Rofleponid oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat dieser Wirkstoffe, wie z.B. Formoterol-fumarat, Formoterol-tartrat, Salmeterol-xinafoat, Fenoterol-Hydrobromid, Clenbuterol-Hydrochlorid, Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid, Glycopyrionumbromid, Tiotropiumbromid, Mometason-furoat, Fluticasone-dipropionat, Beclomethason-dipropionat oder Flunisolid-acetat, enthalten, wobei optische aktive Wirkstoffe in Form ihres wirksamen Isomers oder als Isomerengemisch (z.B. Racemat) verwendet werden können. Gewünschtenfalls können die erfindungsgemäßen Aerosolformulierungen auch zwei oder mehrere pharmazeutisch Wirkstoffe enthalten, wobei Kombinationen von Fluticason, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium, Tiotropium, Budesonid, Mometason, Ciclesonid, Rofleponid oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz oder Derivat davon mit Levalbuterol, Formoterol und/oder Salmeterol oder einem pharmazeutisch annehmbaren Derivat davon bevorzugt sind. Gewünschtenfalls können die erfindungsgemäßen

Aerosolformulierungen auch gelöste Wirkstoffe enthalten; erfindungswesentlich ist lediglich, dass mindestens ein pharmazeutischer Wirkstoff in suspendierter Form vorliegt. Wie sich aus den nachfolgenden Erläuterungen ergibt, werden jedoch pharmazeutisch annehmbare Cromoglicinsäure- und Nedocromilsalze erfindungsgemäss nur als Träger verwendet, d.h. der „pharmazeutische Wirkstoff“ ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung kein pharmazeutisch annehmbares Salz von Cromoglicinsäure oder Nedocromil.

Die erfindungsgemässen Aerosolformulierung ist besonders vorteilhaft für die Verabreichung niedrig dosierter Wirkstoffe. Die Erfindung betrifft daher insbesondere auch Aerosolformulierungen von Wirkstoffen, die in einer wirksamen Dosis von etwa 0,1 bis 100 µg pro Sprühstoss verabreicht werden können, wobei solche mit einer Dosis von höchstens etwa 50 µg bevorzugt und solche mit einer Dosis von etwa 0,1 bis 20 µg besonders bevorzugt sind. Die Hubmassen handelsüblicher MDIs (Metered Dose Inhalers) liegen meist im Bereich von etwa 30 bis 130 mg (mit Ventilen entsprechend etwa 25 bis 100 µl) und typischerweise bei etwa 70 mg pro Sprühstoss. Dementsprechend enthalten die bevorzugten Aerosolformulierungen niedrig dosierter Wirkstoffe in der Regel etwa 0,0001 bis 0,2 Gew.-%, insbesondere höchstens etwa 0,1 Gew.-% und besonders bevorzugt etwa 0,0001 bis 0,04 Gew.-% an suspendiertem Wirkstoff.

Der zu suspendierende Wirkstoff bzw. die zu suspenderenden Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise, z.B. mittels Stift-, Kugel- oder Luftstrahlmühlen, mikronisiert oder durch kontrollierte Mikrokristallisation oder Fällung erhalten und im Treibmittel suspendiert werden. Zweckmässigerweise soll der mittlere Teilchendurchmesser

der Wirkstoffteilchen weniger als 6 µm und vorzugsweise mindestens etwa 1 µm betragen, wobei der „mittlere Teilchendurchmesser“ im Rahmen der vorliegenden Erfindung den als Median Mass Aerodynamic Diameter (MMAD) bekannten mittleren (Massenmittel) aerodynamischen Teilchendurchmesser bezeichnet.

Die als Träger verwendeten Salze von Cromoglicinsäure oder Nedocromil können in den erfindungsgemässen Aerosol-formulierungen vorzugsweise ebenfalls in suspendierter Form mit einem mittleren Teilchendurchmesser von weniger als 6 µm (vorzugsweise mindestens etwa 1 µm) vorliegen. Sie können in an sich bekannter Weise, entweder allein oder zusammen mit dem pharmazeutischen Wirkstoff bzw. den pharmazeutischen Wirkstoffen, auf die gewünschte Teilchengrösse mikronisiert und im Treibmittel suspendiert werden. Gewünschtenfalls können die Cromoglicinsäure- und Nedocromilsalze aber auch in grösserer Teilchengrösse verwendet werden, wenn erwünscht ist, dass diese Salze nicht abgesprüht werden oder nicht in die Lunge gelangen.

Als Träger eignen sich grundsätzlich alle pharmazeutisch annehmbaren Salze von Cromoglicinsäure oder von Nedocromil, in denen eine oder beide Carboxylgruppen in deprotonierter, d.h. anionischer Form vorliegen. Bevorzugt verwendbar sind die Alkalimetallsalze und die Erdalkalimetallsalze, insbesondere die Natrium- und Kaliumsalze, wobei Dinatriumcromoglykat und Nedocromil-Natrium besonders bevorzugt sind.

Dinatriumcromoglykat und Nedocromil-Natrium werden - wie oben erwähnt - in bekannten Dosieraerosolen in therapeutisch oder prophylaktisch wirksamer Menge von üblicherweise

1 mg bzw. 2 mg pro Sprühstoss verwendet. Demgegenüber werden die pharmazeutisch annehmbaren Salze von Cromoglicinsäure und von Nedocromil erfindungsgemäss nicht als therapeutische oder prophylaktische Wirkstoffe, sondern bloss 5 als Träger eingesetzt und dementsprechend nur in Mengen verwendet, denen keine signifikante therapeutische oder prophylaktische Wirkung zukommt. Die erfindungsgemäss verwendeten Mengen an Cromoglicinsäuresalzen bzw. Nedocromilsalzen liegen daher in der Regel nicht über 500 µg pro 10 Sprühstoss, wobei im allgemeinen Mengen von etwa 5 bis 250 µg, insbesondere etwa 10 bis 100 µg, pro Sprühstoss bevorzugt sind. Der Anteil an Cromoglicinsäuresalzen bzw. Nedocromilsäuresalzen in den erfindungsgemässen Aerosolformulierungen liegt daher in der Regel nicht über etwa 0,7 15 Gew.-% und beträgt vorzugsweise etwa 0,007 bis 0,36 Gew.-%, insbesondere etwa 0,015 bis 0,15 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung.

Bezogen auf den suspendierten Wirkstoff, kann der Anteil an Cromoglicinsäure- und Nedocromilsalzen in einem relativ breiten Bereich variieren. Im allgemeinen beträgt jedoch das Gewichtsverhältnis der Cromoglicinsäure- und/oder Nedocromilsalze zum suspendierten pharmazeutischen Wirkstoff bzw. zu den suspendierten pharmazeutischen Wirkstoffen etwa 10:1 bis etwa 1:10, vorzugsweise etwa 5:1 bis etwa 25 1:5.

Vorzugsweise kann das Cromoglicinsäure- und/oder Nedocromilsalz im Vergleich zum pharmazeutischen Wirkstoff so ausgewählt werden, dass die Dichte dieser Materialien insgesamt mit der Dichte des Treibmittels vergleichbar ist. 30 Beispielsweise kann mikronisiertes Formoterol-fumarat, das in HFA 227 zum Flotieren neigt, mit Dinatriumcromoglykat,

das zum Sedimentieren neigt, kombiniert werden, um das suspendierte Material besser in Schweben zu halten und Flotation oder Sedimentation zu minimieren.

Als nicht-toxische flüssige Treibmittel für die erfundungsgemäßen Aerosolformulierungen eignen sich grundsätzlich alle in Dosieraerosole üblicherweise verwendbaren druckverflüssigten Treibgase, beispielsweise Fluorchlorkohlenwasserstoffe wie Trichlormonofluormethan (F11), Dichlor-difluormethan (F12), Monochlortrifluormethan (F13), Dichlormonofluormethan (F21), Monochlordifluormethan (F22), Monochlormonofluormethan (F31), 1,1,2-Trichlor-1,2,2-trifluorethan (F113), 1,2-Dichlor-1,1,2,2-tetrafluorethan (F114), 1-Chlor-1,1,2,2,2-pentafluorethan (F115), 2,2-Dichlor-1,1,1-trifluorethan (F123), 1,2-Dichlor-1,1,2-trifluorethan (F123a), 2-Chlor-1,1,1,2-tetrafluorethan (F124), 2-Chlor-1,1,2,2-tetrafluorethan (F124a), 1,2-Dichlor-1,1-difluorethan (F132b), 1-Chlor-1,2,2-trifluorethan (F133), 2-Chlor-1,1,1-trifluorethan (F133a), 1,1-Dichlor-1-fluorethan (F141b) und 1-Chlor-1,1-difluorethan (F142b), Alkane wie Propan, Butan und Isobutan, fluorierte Alkane wie Octafluorpropan (F218) und insbesondere Hydrofluoralkane wie Difluormethan (HFA 32), Pentafluorethan (HFA 125), 1,1,2,2-Tetrafluorethan (HFA 134), 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a), 1,1,2-Trifluorethan (HFA 143), 1,1,1-Trifluorethan (HFA 143a), Difluorethan (HFA 152a), 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227) und dergleichen.

Bevorzugte Treibmittel sind die Hydrofluoralkane der allgemeinen Formel



worin x für die Zahl 1, 2 oder 3 steht, y und z je eine ganze Zahl ≥ 1 bedeuten und $y + z = 2x + 2$ ist.

Besonders geeignet sind in der Regel jene Hydrofluoroalkane der Formel I, worin x für die Zahl 2 oder 3 steht.

Besonders bevorzugt sind Aerosolformulierungen, die HFA 134 oder HFA 227 oder Gemische dieser beiden Treibgase enthalten. HFA 134a und HFA 227 besitzen einen Dampfdruck von ca. 6 bar bzw. ca. 4,2 bar bei 20°C. Beide Treibgase unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Dichte (ca. 1,2 g/ml für HFA 134a und ca. 1,4 g/ml für HFA 227), was insofern von Bedeutung ist, als durch geeignete Wahl des Treibmittels oder Treibmittelgemisches dessen Dichte besser an die Dichte der suspendierten Substanzen angeglichen und damit letztere besser in Schwebé gehalten werden können. Ge-wünschtenfalls kann die Dichte des Treibmittels durch Zusatz von Cosolventien oder anderen Treibgasen, wie beispielsweise Ethanol, Diethylether, Propan, n-Butan oder Isobutan, weiter erniedrigt werden.

Die erfindungsgemäßen Aerosolformulierungen können vorzugsweise ein oder mehrere Hydrofluoralkane der Formel I, besonders bevorzugt 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a) und/oder 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227), enthalten, und ihr Anteil an der Gesamtformulierung kann vorzugsweise mindestens etwa 50 Gew.-% und besonders bevorzugt mindestens etwa 80 Gew.-% betragen. In der Regel ist es vorteilhaft, diese Treibmittel in einer Menge von 90 Gew.-% oder mehr einzusetzen.

Gewünschtenfalls können die erfindungsgemäßen Aerosolformulierungen als weiteres Treibgas Stickstoff oder insbesondere Distickstoffmonoxid (Lachgas) und/oder Kohlen-dioxid in einer Menge von etwa 0,0001 bis 10 Gew.-% enthalten. Konzentrationen von etwa 0,01 bis 3 Gew.-% sind im

allgemeinen bevorzugt und Konzentrationen von etwa 0,1 bis 1,0 Gew.-% besonders bevorzugt; höhere Konzentrationen sind in der Regel nur dann sinnvoll, wenn die Formulierung einen vergleichsweise hohen Anteil an Cosolventien enthält. Es

5 wurde nämlich überraschenderweise gefunden, dass man Treibgase mit vorteilhafteren Eigenschaften erhalten kann, wenn man den üblichen Treibgasen, insbesondere den genannten Hydrofluoralkanen, eine geringe Menge an Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid zusetzt. Derartige Treibgasgemische

10 zeigen - im Unterschied zu Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid als alleinige Treibgase - bei zunehmender Entleerung nur eine geringfügige Abnahme des Binnendrucks im Behältnis, was deren Verwendung als Treibmittel für Dosieraerosole ermöglicht. Zudem wurde überraschenderweise festge-

15 stellt, dass die Zugabe von Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid die Suspendierung von pharmazeutischen Wirkstoffen erleichtert, womit eher auf die Zugabe von oberflächenaktiven Stoffen und/oder Cosolventien verzichtet oder zumindest deren Anteil verringert werden kann. Des weiteren

20 wurde gefunden, dass durch Zugabe von Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid die unerwünschte Deposition von Wirkstoff im Oropharynx reduziert und gleichzeitig die Fine Particle Dose erhöht werden kann. Ferner kann man durch Zugabe dieser Treibgase Sauerstoff aus den Hydrofluoralkanen

25 oder anderen Treibmitteln verdrängen, was die Lagerstabilität von oxidationsempfindlichen Wirkstoffen verbessert, und je nach Menge an Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid den Binnendruck im Aerosolbehältnis so einstellen, wie es für die jeweilige Anwendung am sinnvollsten ist.

30 Im allgemeinen sind Aerosolformulierungen bevorzugt, die bei 20°C einen Druck von etwa 3 bis 10 bar, insbesondere etwa 3,5 bis 6 bar, aufweisen. Bei Verwendung von Cosol-

ventien oder Treibmitteln mit niedrigem Dampfdruck kann ein allenfalls niedrigerer Druck vorzugsweise durch Zugabe von Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid entsprechend erhöht werden.

5 Die Herstellung der erfindungsgemässen Aerosolformulierungen kann in an sich bekannter Weise dadurch erfolgen, dass man den mikronisierten pharmazeutischen Wirkstoff und ein pharmazeutisch annehmbares Salz von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil dem Treibmittel zusetzt und, gewünschtenfalls, Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid unter Druck einleitet. Diese Schritte können grundsätzlich in beliebiger Reihenfolge durchgeführt werden. Bei Verwendung von Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid ist es jedoch in der Regel bevorzugt, zuerst dieses in das Treibmittel einzuleiten und dann den mikronisierten Wirkstoff und das Cromoglicinsäure- und/oder Nedocromilsalz zuzusetzen. Die Formulierungen können unter Verwendung von üblichen Rührern und Homogenisatoren hergestellt werden. Zur Abfüllung können bekannte Verfahren, wie die Kalt- oder Druckfülltechnik oder Modifikationen dieser Techniken, eingesetzt werden.
10
15
20
25 Als Behältnisse eignen sich beispielsweise drucksichere Behälter aus Glas, Kunststoff oder Aluminium, die mit Dosierventilen von z.B. 10 bis 140 µl bestückt und mit handelsüblichen - auch atemzuggetriggerten - Mundrohradapters versehen werden können.

Obwohl sich der Zusatz von Cosolventien und oberflächenaktiven Mittel infolge der Verwendung von Cromoglicinsäure- und/oder Nedocromilsalzen und allenfalls infolge der Verwendung von Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid meist erübrigt, kann die Zugabe einer geringen Menge an Cosolvens gelegentlich von Vorteil sein. Als Cosolventien

eignen sich beispielsweise Wasser, Alkohole mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Alkane mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und Dialkylether mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispiele bevorzugter Cosolventien sind: Ethanol, Propanol, Isopropanol, Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Propan, Butan, Isobutan, Pentan, Dimethylether und Diethylether, wobei Ethanol, Glycerin, Propylenglykol und Diethylether oder deren Gemische und insbesondere Ethanol in der Regel besonders bevorzugt sind. Bevorzugte Cosolvengemische, mit denen zugleich eine Gleitmittelwirkung erreicht wird, sind Ethanol zusammen mit Glycerin und/oder Propylenglykol sowie Diethylether zusammen mit Glycerin und/oder Propylenglykol. Im allgemeinen liegt der Anteil an Cosolventien, falls vorhanden, nicht über etwa 15 Gew.-%, vorzugsweise nicht über etwa 10 Gew.-% und meist nicht über etwa 5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung.

Die erfindungsgemäßen Aerosolformulierungen können vorzugsweise im wesentlichen frei von oberflächenaktiven Mitteln sein, d.h. vorzugsweise weniger als etwa 0,0001 Gew.-% an oberflächenaktiven Mitteln enthalten. Gewünschtenfalls können sie jedoch oberflächenaktive Mittel wie Ölsäure, Lecithin, Sorbitantrioleat, Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat, Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat, Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat, Polyoxypropylene-polyoxyethylen-Blockcopomere, Polyoxypropylene-polyoxyethylen-ethylendiamin-Blockcopolymere, ethoxyliertes Ricinusöl und dergleichen enthalten, wobei der Anteil an oberflächenaktiven Mitteln, falls vorhanden, vorzugsweise etwa 0,0001 bis 1 Gew.-%, insbesondere etwa 0,001 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, betragen kann.

Weiterhin können die erfindungsgemässen Aerosolformulierungen gewünschtenfalls Puffersubstanzen oder Stabilisatoren wie Citronensäure, Ascorbinsäure, Natrium-EDTA, Vitamin E, N-Acetylcystein und dergleichen enthalten. Im allgemeinen werden solche Substanzen, falls vorhanden, in Mengen von nicht mehr als etwa 1 Gew.-%, beispielsweise in einer Menge von etwa 0,0001 bis 1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, verwendet.

Die erfindungsgemässe Verwendung von Cromoglicinsäure- und/oder Nedocromilsalzen gestattet somit die Herstellung besserter Suspensionsaerosolformulierungen von pharmazeutischen Wirkstoffen, insbesondere von niedrig dosierten Wirkstoffen. Die Erfindung betrifft daher ebenfalls die Verwendung eines festen, pharmazeutisch annehmbaren Salzes von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil in therapeutisch und prophylaktisch unwirksamer Menge in einer medizinischen Suspensionsaerosolformulierung zur Reduzierung unerwünschter Adsorption bzw. zur Verbesserung der Dosiergenauigkeit und/oder Verringerung der Feuchtigkeitsempfindlichkeit eines suspendierten pharmazeutischen Wirkstoffes.

Mit der erfindungsgemäsen Formulierungstechnologie ist es also möglich, Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen als Dosieraerosole mit vorteilhafteren Eigenschaften herzustellen, wie nachfolgend anhand einiger Beispiele weiter veranschaulicht wird.

Beispiel 1

6 g mikronisiertes Formoterol-fumarat und 12 g mikronisiertes Dinatriumcromoglykat werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Rühren je 35 kg HFA 134a und HFA

227 zugegeben, die zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 3 Gew.-% Ethanol versetzt wurden. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Beispiel 2

5 2 g mikronisiertes Ipratropiumbromid und 10 g mikro-
nisiertes Dinatriumcromoglykat werden gemischt und in einen
Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Eva-
kuieren des Ansatzkessels werden 10 kg HFA 227 zugegeben,
10 das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit Kohlendi-
oxid begast und auf einen Druck von 5 bar bei 20°C einge-
stellt wurde. Nach Homogenisieren dieser Mischung wird die
erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Do-
sierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Beispiel 3

15 2,5 g mikronisiertes Glycopyrroniumbromid und 2,5 g
mikronisiertes Nedocromil-Natrium werden gemischt und in
einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und
Evakuieren des Ansatzkessels werden 10,5 kg eines Treibgas-
gemisches von HFA 227 und HFA 134a (Gewichtsverhältnis
20 90:10) zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatz-
kessel mit 1 Gew.-% Ethanol versetzt und mit Distickstoff-
oxid begast und auf einen Druck von 5,5 bar bei 20°C einge-
stellt wurde. Nach Homogenisieren dieser Mischung wird die
erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Do-
sierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Beispiel 4

25 Eine Pulvermischung, bestehend aus 5 g mikronisiertem
Formoterol-fumarat, 20 g mikronisiertem Glycopyrroniumbro-
mid und 25 g mikronisiertes Dinatriumcromoglykat, wird in
30

einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Röhren 70 kg HFA 227 zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 2 Gew.-% Ethanol versetzt und mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5 bar bei 20°C eingestellt wurde. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Beispiel 5

10 2,5 g mikronisiertes Glycopyrroniumbromid, 5 g mikronisiertes Levalbuterol und 5 g mikronisiertes Nedocromil-Natrium werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden 10,5 kg eines Treibgasgemisches von HFA 227 und HFA 134a (Gewichtsverhältnis 80:20) zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5,25 bar bei 20°C eingestellt wurde. Nach Homogenisieren dieser Mischung wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Beispiel 6

5 g mikronisiertes Formoterol-fumarat, 30 g mikronisiertes Fluticason-propionat und 10 g mikronisiertes Dina-triumcromoglykat werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Röhren 70 kg HFA 227 zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 2 Gew.-% Ethanol versetzt und mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5 bar bei 20°C eingestellt wurde. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Beispiel 7

20 g mikronisiertes Tiotropiumbromid und 10 g mikronisiertes Nedocromil-Natrium werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Röhren 70 kg eines Treibgasgemisches von HFA 227 und HFA 134a (Gewichtsverhältnis 70:30) zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 0,5 Gew.-% Ethanol versetzt wurde. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Beispiel 8

3 g mikronisiertes Glycopyrroniumbromid, 3 g mikronisiertes Salmeterol-xinafoat und 3 g mikronisiertes Dinatriumcromoglykat werden gemischt und in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden 10,5 kg eines Treibgasgemisches von HFA 227 und HFA 134a (Gewichtsverhältnis 75:25) zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5,25 bar eingesetzt wurde. Nach Homogenisieren dieser Mischung wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Beispiel 9

Eine Pulvermischung, bestehend aus 10 g mikronisiertem Budesonid und 1 g mikronisiertem Dinatriumcromoglykat, wird in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Röhren 7 kg eines Treibgasgemisches von HFA 227 und HFA 134a (Gewichtsverhältnis 65:35) zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 1 Gew.-% Ethanol versetzt wurde. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspen-

sion mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Beispiel 10

0,5 g mikronisiertes Formoterol-fumarat und 2,0 g mikronisiertes Dinatriumcromoglykat werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Rühren 7,0 kg HFA 227 zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 3 Gew.-% Ethanol und 0,02 Gew.-% Glycerin versetzt und mit 10 Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5 bar bei 20°C eingestellt wurde. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Beispiel 11

15 Eine Pulvermischung, bestehend aus 10 g mikronisiertem Budesonid, 0,5 g mikronisiertem Formoterol-tartrat und 1 g Dinatriumcromoglykat, wird in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Rühren 70 kg HFA 227 zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 2 Gew.-% Ethanol und 0,2 Gew.-% Propylenglykol versetzt wurde. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

25

Beispiel 12

Eine Pulvermischung, bestehend aus 0,5 g mikronisiertem Formoterol-tartrat, 10 g mikronisiertem Fluticasone-dipropionat und 1 g mikronisiertem Dinatriumcromoglykat, wird in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Rühren 7 kg

HFA 227 zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 2 Gew.-% Diethylether und je 0,02 Gew.-% Benzalkoniumchlorid, Citronensäure und Propylenglykol versetzt wurde. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspension 5 mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Beispiel 13

3 g mikronisiertes Glycopyrroniumbromid, 3 g mikronisiertes Salmeterol-xinafoat, 3 g mikronisiertes Dinatrium-10 cromoglykat, 0,03 g Natrium-EDTA und 0,03 g Glycerin werden gemischt und in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden 10,5 15 kg eines Treibgasgemisches von HFA 227 und HFA 134a (Gewichtsverhältnis 75:25) zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5,25 bar eingestellt wurde. Nach Homogenisieren dieser Mischung wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Patentansprüche

1. Medizinische Aerosolformulierung, umfassend ein festes, pharmazeutisch annehmbares Salz von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil in therapeutisch und prophylaktisch unwirkamer Menge, eine wirksame Menge eines davon verschiedenen, fein verteilten pharmazeutischen Wirkstoffes mit einem mittleren Teilchendurchmesser von weniger als 6 µm und ein nicht-toxisches flüssiges Treibmittel, in dem der Wirkstoff in suspendierter Form vorliegt.
- 10 2. Aerosolformulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Salz von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil ein Alkalimetallsalz oder ein Erdalkalimetallsalz, vorzugsweise ein Natrium- oder Kaliumsalz, ist.
- 15 3. Aerosolformulierung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Salz von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil Dinatriumcromoglykat oder Nedocromil-Natrium ist.
- 20 4. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Salz von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil in suspendierter Form mit einer Teilchengröße von weniger als 6 µm vorliegt.
- 25 5. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Salz von Cromoglicinsäure oder Nedocromil in einer Menge von 5 bis 250 µg, vorzugsweise 10 bis 100 µg, pro Sprühstoss vorliegt.

- 26 -

6. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Cromoglicinsäure- und/oder Nedocromilsalz und der suspendierte pharmazeutische Wirkstoff im Gewichtsverhältnis von 10:1 bis 1:10, vorzugsweise 5:1 bis 1:5, vorliegen.
7. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie als pharmazeutischen Wirkstoff ein Betamimetikum, Anticholinergikum, Antiallergikum oder einen entzündungshemmenden Wirkstoff enthält.
8. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie als pharmazeutischen Wirkstoff Formoterol, Salmeterol, Fenoterol, Clenbuterol, Levalbuterol, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium, Tiotropium, Budesonid, Ciclesonid, Mometason, Fluticason, Beclomethason, Flunisolid, Loteprednol, Triamcinolon, Amilorid, Rofleponid oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat davon enthält.
9. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der suspendierten Wirkstoff in einer Menge von 0,0001 bis 0,2 Gew.-%, vorzugsweise höchstens 0,1 Gew.-%, vorliegt.
10. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie als pharmazeutische Wirkstoffe Fluticason, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium, Tiotropium, Budesonid, Mometason, Ciclesonid, Rofleponid oder eine pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat davon in Kombination mit Levalbuterol, Formoterol und/oder Salmeterol oder einem pharmazeutisch annehmbaren Derivat davon enthält.

- 27 -

11. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Treibmittel ein oder mehrere Hydrofluoralkane der allgemeinen Formel



worin x für die Zahl 1, 2 oder 3 steht, y und z je eine ganze Zahl ≥ 1 bedeuten und $y + z = 2x + 2$ ist, enthält.

12. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Treibmittel 1,1,1,2-Tetrafluorethan und/oder 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan enthält.

13. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass sie Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid in einer Menge von 0,0001 bis 10 Gew.-% enthält.

14. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass sie bei 20°C einen Druck von 3 bis 10 bar, vorzugsweise 3,5 bis 6 bar, aufweist.

15. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Cosolvans, vorzugsweise Ethanol, Glycerin, Propylenglykol und/oder Diethylether, enthält.

16. Aerosolformulierung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass sie höchstens 15 Gew.-%, vorzugsweise höchstens 10 Gew.-%, an Cosolvans enthält.

- 28 -

17. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 16,
dadurch gekennzeichnet, dass sie im wesentlichen frei von
oberflächenaktiven Mitteln ist.

18. Verwendung eines festen, pharmazeutisch annehmbaren
5 Salzes von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil in thera-
peutisch und prophylaktisch unwirksamer Menge in einer me-
dizinischen Suspensionsaerosolformulierung zur Verbesserung
10 der Dosiergenauigkeit und/oder Verringerung der Feuchtigkeitsempfindlichkeit eines suspendierten pharmazeuti-
schen Wirkstoffes.

E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CH 99/00360

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/12 A61K47/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 339 604 A (FISONS LTD) 26 August 1977 (1977-08-26) page 1, line 24-27 page 3, line 9,10 page 6, line 25-28 ---	1-17
A	DE 40 03 272 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 8 August 1991 (1991-08-08) cited in the application column 1, line 44-47 column 3, line 13-15 claims 9,11 ---	1-17
A	WO 92 00061 A (FISONS PLC) 9 January 1992 (1992-01-09) cited in the application page 6, line 2-10 page 7, line 6-16 -----	1-17

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 October 1999

Date of mailing of the international search report

18/10/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

La Gaetana, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members			International Application No PCT/CH 99/00360	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
FR 2339604	A 26-08-1977	GB 1562901 A AU 512593 B AU 2162677 A BE 850727 A CA 1120401 A CA 1176171 A CY 1146 A DE 2703119 A DK 38077 A,B, DK 357588 A,B, ES 455478 A FI 770215 A HK 18582 A IE 44760 B JP 1366290 C JP 52094411 A JP 61029929 B LU 76661 A MY 1483 A NL 7700911 A,B, NZ 183157 A SE 442268 B SE 7700888 A SE 442267 B SE 8107278 A SG 14982 G US 4405598 A ZA 7700509 A	19-03-1980 16-10-1980 03-08-1978 25-07-1977 23-03-1982 16-10-1984 10-09-1982 04-08-1977 31-07-1977 29-06-1988 01-02-1978 31-07-1977 14-05-1982 24-03-1982 26-02-1987 09-08-1977 10-07-1986 03-08-1977 31-12-1983 02-08-1977 31-08-1979 16-12-1985 31-07-1977 16-12-1985 04-12-1981 17-02-1984 20-09-1983 25-01-1978	
DE 4003272	A 08-08-1991	AT 165863 T AU 650001 B AU 7211391 A CA 2075058 A CS 9100264 A DE 59108979 D WO 9111495 A EP 0514415 A ES 2117964 T FI 923490 A HK 1010786 A HR 940735 A IL 97028 A JP 5504160 T NO 302419 B PT 96634 A,B SI 9110156 A,B	15-05-1998 09-06-1994 21-08-1991 04-08-1991 15-09-1991 10-06-1998 08-08-1991 25-11-1992 01-09-1998 03-08-1992 25-06-1999 30-06-1997 26-08-1994 01-07-1993 02-03-1998 31-10-1991 30-04-1998	
WO 9200061	A 09-01-1992	AT 147973 T AU 8055691 A CA 2085884 A DE 69124374 D DE 69124374 T DK 536235 T EP 0536235 A ES 2096653 T FI 925852 A GR 3023065 T IL 98666 A	15-02-1997 23-01-1992 30-12-1991 06-03-1997 19-06-1997 14-04-1997 14-04-1993 16-03-1997 23-12-1992 30-07-1997 12-04-1994	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/CH 99/00360

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9200061	A	JP 2854974 B	10-02-1999
		PT 98133 A	30-04-1992
		SK 392592 A	06-07-1994
		US 5846521 A	08-12-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen
PCT/CH 99/00360

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K9/12 A61K47/22													
<p>Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK</p> <p>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</p> <p>Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K</p> <p>Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen</p> <p>Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)</p>													
<p>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Kategorie*</th> <th style="width: 80%;">Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile</th> <th style="width: 10%;">Betr. Anspruch Nr.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>FR 2 339 604 A (FISONS LTD) 26. August 1977 (1977-08-26) Seite 1, Zeile 24-27 Seite 3, Zeile 9,10 Seite 6, Zeile 25-28 ---</td> <td style="text-align: center;">1-17</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>DE 40 03 272 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 8. August 1991 (1991-08-08) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeile 44-47 Spalte 3, Zeile 13-15 Ansprüche 9,11 ---</td> <td style="text-align: center;">1-17</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>WO 92 00061 A (FISONS PLC) 9. Januar 1992 (1992-01-09) in der Anmeldung erwähnt Seite 6, Zeile 2-10 Seite 7, Zeile 6-16 -----</td> <td style="text-align: center;">1-17</td> </tr> </tbody> </table>		Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.	A	FR 2 339 604 A (FISONS LTD) 26. August 1977 (1977-08-26) Seite 1, Zeile 24-27 Seite 3, Zeile 9,10 Seite 6, Zeile 25-28 ---	1-17	A	DE 40 03 272 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 8. August 1991 (1991-08-08) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeile 44-47 Spalte 3, Zeile 13-15 Ansprüche 9,11 ---	1-17	A	WO 92 00061 A (FISONS PLC) 9. Januar 1992 (1992-01-09) in der Anmeldung erwähnt Seite 6, Zeile 2-10 Seite 7, Zeile 6-16 -----	1-17
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.											
A	FR 2 339 604 A (FISONS LTD) 26. August 1977 (1977-08-26) Seite 1, Zeile 24-27 Seite 3, Zeile 9,10 Seite 6, Zeile 25-28 ---	1-17											
A	DE 40 03 272 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 8. August 1991 (1991-08-08) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeile 44-47 Spalte 3, Zeile 13-15 Ansprüche 9,11 ---	1-17											
A	WO 92 00061 A (FISONS PLC) 9. Januar 1992 (1992-01-09) in der Anmeldung erwähnt Seite 6, Zeile 2-10 Seite 7, Zeile 6-16 -----	1-17											
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie													
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : 'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist 'E' Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist 'L' Veröffentlichung, die gezeigt ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) 'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht 'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist													
T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist 'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden 'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist 'S' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist													
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 12. Oktober 1999													
Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts 18/10/1999													
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016													
Bevollmächtigter Bediensteter La Gaetana, R													

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inv.	internationales Aktenzeichen
PCT/CH 99/00360	

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
FR 2339604	A	26-08-1977	GB 1562901 A AU 512593 B AU 2162677 A BE 850727 A CA 1120401 A CA 1176171 A CY 1146 A DE 2703119 A DK 38077 A, B, DK 357588 A, B, ES 455478 A FI 770215 A HK 18582 A IE 44760 B JP 1366290 C JP 52094411 A JP 61029929 B LU 76661 A MY 1483 A NL 7700911 A, B, NZ 183157 A SE 442268 B SE 7700888 A SE 442267 B SE 8107278 A SG 14982 G US 4405598 A ZA 7700509 A		19-03-1980 16-10-1980 03-08-1978 25-07-1977 23-03-1982 16-10-1984 10-09-1982 04-08-1977 31-07-1977 29-06-1988 01-02-1978 31-07-1977 14-05-1982 24-03-1982 26-02-1987 09-08-1977 10-07-1986 03-08-1977 31-12-1983 02-08-1977 31-08-1979 16-12-1985 31-07-1977 16-12-1985 04-12-1981 17-02-1984 20-09-1983 25-01-1978
DE 4003272	A	08-08-1991	AT 165863 T AU 650001 B AU 7211391 A CA 2075058 A CS 9100264 A DE 59108979 D WO 9111495 A EP 0514415 A ES 2117964 T FI 923490 A HK 1010786 A HR 940735 A IL 97028 A JP 5504160 T NO 302419 B PT 96634 A, B SI 9110156 A, B	15-05-1998 09-06-1994 21-08-1991 04-08-1991 15-09-1991 10-06-1998 08-08-1991 25-11-1992 01-09-1998 03-08-1992 25-06-1999 30-06-1997 26-08-1994 01-07-1993 02-03-1998 31-10-1991 30-04-1998	
WO 9200061	A	09-01-1992	AT 147973 T AU 8055691 A CA 2085884 A DE 69124374 D DE 69124374 T DK 536235 T EP 0536235 A ES 2096653 T FI 925852 A GR 3023065 T IL 98666 A	15-02-1997 23-01-1992 30-12-1991 06-03-1997 19-06-1997 14-04-1997 14-04-1993 16-03-1997 23-12-1992 30-07-1997 12-04-1994	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/CH 99/00360

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9200061 A		JP 2854974 B	10-02-1999
		PT 98133 A	30-04-1992
		SK 392592 A	06-07-1994
		US 5846521 A	08-12-1998